

19 RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

11 N° de publication :
(à n'utiliser que pour les
commandes de reproduction)

2 796 551

21 N° d'enregistrement national : 99 09614

51 Int Cl⁷ : A 61 K 31/155, A 61 P 3/10

12

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

22 Date de dépôt : 23.07.99.

30 Priorité :

43 Date de mise à la disposition du public de la
demande : 26.01.01 Bulletin 01/04.

56 Liste des documents cités dans le rapport de
recherche préliminaire : *Se reporter à la fin du
présent fascicule*

60 Références à d'autres documents nationaux
apparentés :

71 Demandeur(s) : LIPHA LYONNAISE INDUSTRIELLE
PHARMACEUTIQUE Société anonyme — FR.

72 Inventeur(s) : MOINET GERARD, CRAVO DANIEL,
BOTTON GERARD, MESANGEAU DIDIER, DOARE
LILIANNE et KERGOAT MICHELINE.

73 Titulaire(s) :

74 Mandataire(s) : GEFIB.

54 NOUVEAUX SELS DE METFORMINE, LEUR PROCEDE D'OBTENTION ET LES COMPOSITIONS
PHARMACEUTIQUES EN RENFERMANT.

57 La présente invention se rapporte au domaine de la
chimie organique et plus particulièrement à celui de la chi-
mie thérapeutique.

La présente invention a plus précisément pour objet de
nouveaux sels de metformine, leur procédé d'obtention, leur
utilisation en tant qu'agents antidiabétiques et les composi-
tions pharmaceutiques qui en contiennent.

On citera, plus particulièrement, les sels suivants:

- le thioclate de metformine;
- le hippurate de metformine;
- le 3-benzamido-propionate de metformine;
- le glucuronate de metformine;
- le L-pyrrolidone-5-carboxylate de metformine;
- le cholate de metformine;
- le α -glucose-1-phosphate de metformine;
- le chondroïtine sulfate de metformine;
- l'alginate de metformine
- le 4-amino-benzoate de metformine.

FR 2 796 551 - A1



**NOUVEAUX SELS DE METFORMINE,
LEUR PROCEDE D'OBTENTION
ET LES COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES EN RENFERMANT**

- 5 La présente invention se rapporte au domaine de la chimie organique et plus particulièrement à celui de la chimie thérapeutique.

La présente invention a plus précisément pour objet de nouveaux sels de metformine, leur procédé d'obtention, leur utilisation en tant qu'agents
10 antidiabétiques et les compositions pharmaceutiques qui en contiennent.

La metformine est un biguanide substitué (N,N-dimétylimidodicarbonimidio diamine ou 1,1-diméthylbiguanide) qui est reconnu depuis relativement longtemps comme un agent antihyperglycémiant, permettant notamment d'améliorer la sensibilité à
15 l'insuline. Elle est utilisée comme telle dans le traitement du diabète.

La metformine se présente généralement sous forme de sels, par exemple de chlorhydrate (le plus communément utilisé), mais également d'embonnate ou de parachlorophénoxyacétate. Elle est administrée par voie orale. Or, ce mode
20 d'administration de la metformine oblige à l'utilisation de doses importantes de produit, afin de compenser la dégradation du principe actif lors de la résorption dans l'intestin puis le passage dans le foie (effet dit de « premier passage »).

En outre, il peut y avoir des inconvénients lors de l'administration de fortes doses de metformine peuvent, éventuellement, induire des effets secondaires comme des
25 phénomènes d'acidose lactique ou d'acidocétose.

L'invention se propose de résoudre le problème d'une résorption moyenne et d'une dégradation dans le foie, et notamment d'améliorer d'une manière importante la
30 résorption d'un sel médicament.

Conformément à l'invention, ce résultat est obtenu par de nouveaux sels de metformine permettant d'améliorer le passage de la barrière digestive.

Parmi les sels de metformine permettant d'améliorer le passage de la barrière digestive selon l'invention, on pourra citer plus particulièrement à titre de sels actuellement préférés :

- 5
 - le thioctate de metformine;
 - le hippurate de metformine;
 - le 3-benzamidopropanoate de metformine;
 - le glucuronate de metformine;
 - le L-pyrrolidone-5-carboxylate de metformine;
- 10
 - le cholate de metformine;
 - le α -glucose-1-phosphate de metformine;
 - le chondroïtine sulfate de N,N-diméthylimidodicarbonimidique diamine
 - l'alginate de metformine;
 - le 4-amino-benzoate de metformine.

15

On pourra citer également d'autres dérivés phosphoriques des sucres comme le glucose 1,6-diphosphate, le fructose monophosphate ou d'autres sels avec des acides biliaires comme l'acide R-oxocholique, l'acide lithocholique, etc...D'autres sels ayant une résorption améliorée peuvent convenir.

20

L'invention comprend, en outre, les compositions pharmaceutiques qui renferment au moins un sel de metformine améliorant le passage de la barrière digestive, comme principe actif, en association avec un ou des excipients acceptables pharmaceutiquement, et appropriés pour une administration, principalement par voie

25 orale, mais également parentérale, rectale ou transdermale.

D'une manière avantageuse, en ce qui concerne le mode d'administration par voie orale, on pourra utiliser les formes usuelles appropriées à cette voie, telles que, par exemple, les comprimés, les dragées, les gélules ou les capsules. A titre indicatif, le

30 poids unitaire de principe actif peut varier entre 50 et 1000 mg, et la posologie quotidienne pourra être, par exemple, de 1 à 3 prises par jour.

Les compositions pharmaceutiques, conformes à l'invention, sont particulièrement utiles dans le traitement de toutes les formes de diabète, permettant notamment de

minimiser, voire d'éviter, le syndrome métabolique d'insulinorésistance que l'on peut observer lors de certaines thérapeutiques antidiabétiques. En effet, ces dernières stimulent essentiellement la sécrétion d'insuline, sans pour autant améliorer les phénomènes d'insulinorésistance et aboutissent, à plus ou moins long terme, à
5 l'aggravation du diabète par épuisement des cellules β pancréatiques.

L'invention concerne, également, un procédé d'obtention d'un sel de metformine tel que décrit précédemment, caractérisé en ce qu'il consiste, essentiellement, à salifier la metformine base avec un acide approprié minéral ou organique, en quantités
10 sensiblement stoechiométriques, dans un solvant inerte, puis à isoler le sel ainsi obtenu.

La metformine base est un produit instable que l'on ne trouve pas dans le commerce et qu'il est nécessaire de préparer préalablement à toutes utilisations.
15 La préparation de la metformine de base est connue de l'homme de l'art (voir par exemple les brevets FR 2.243.684 et FR 2.264.525) et on s'y référera à titre d'état de la technique.

De manière préférentielle, l'acide utilisé est choisi parmi :

- 20 — l'acide thioctique (acide lipoïque);
- l'acide hippurique;
 - l'acide 3-benzamido-propanoïque;
 - l'acide D-glucuronique;
 - l'acide L-pyrrolidone-5-carboxylique;
 - 25 — l'acide cholique;
 - l'acide α -glucose-1-phosphorique;
 - l'acide chondroïtine sulfurique;
 - l'acide alginique;
 - l'acide 4-amino-benzoïque.
- 30

Le solvant inerte utilisé lors de la salification est choisi, de préférence, parmi l'éthanol, l'isopropanol, l'acétone, le N,N-diméthylformamide, le diméthylsulfoxyde ou l'acétonitrile.

Les exemples suivants illustrent mieux l'invention sans pour autant la limiter.

EXEMPLE I

Thioctate de metformine 1

5

Dans une fiole de 250 ml, on a ajouté de l'acide D,L thioctique (acide lipoïque) (8,2 g, 40 mmol) et de l'acétonitrile (40 ml). Le tout est chauffé à reflux jusqu'à dissolution, puis filtré encore bouillant sur filtre plissé. Cette solution est coulée dans un mélange de metformine base (5,2 g, 40 mmol) et d'acétonitrile (20 ml). Il se forme un précipité. Le mélange est porté au reflux pendant 5 minutes, puis on le laisse revenir à la température ambiante. Le précipité est essoré et séché sous vide. On obtient 11,9 g de thioctate soit un rendement de 88,8 %.

10

PF (banc Köfler) : 148-150°C

15

[¹H] RMN -60 Mhz, DMSO, TMS :

δ (ppm) : 1.4 (m, 6H); 1.87 (t, 3H); 2.45 (m, 1H); 2.95 (s, 6H); 3.15 (m, 2H);
3.15 (m, 2H); 3.665 (m, 1H)

IR (KBr) cm⁻¹ : 1670 ν C=O

20

EXEMPLE II

Hippurate de metformine 2

Un mélange d'acide hippurique (10 g, 56 mmol), de metformine base (7.2 g, 56 mmol) et d'éthanol (100 ml) est chauffé à reflux jusqu'à solubilisation. Le milieu réactionnel est filtré à chaud et le sel cristallise lors du refroidissement de la solution. On obtient 11 g du sel désiré, soit un rendement de 64 %.

25

PF (banc Köfler) : 157-159°C

30

[¹H] RMN -60 Mhz, DMSO, TMS :

δ (ppm) : 2.90 (s, 6H); 3.55 (d, 2H); 7.45 (m, 7H); 7.85 (m, 2H)

EXEMPLE III

3-benzamido-propanoate de metformine 3

Un mélange d'acide 3-benzamido-propanoïque (9.7 g, 0.05 mol), de metformine base (6.5 g, 0.05 mol) et 100 ml d'éthanol absolu est chauffé à reflux jusqu'à solubilisation. Le milieu réactionnel est concentré à sec et le solide formé est repris à l'acétonitrile (200 ml). Le tout est chauffé à reflux pendant 30 minutes. Une fois la solution froide, le résidu, qui est cristallisé, est essoré et rincé avec de l'acétonitrile. On obtient 12.5 g du sel désiré sous la forme d'un solide blanc, soit un rendement de 78 %.

10

PF (banc Köfler) : 185-187°C

[¹H] RMN -60 Mhz, DMSO, TMS :

δ (ppm) : 2.75 (s, 12H); 3.00 (t, 1H); 3.25(t, 5H); 3.45 (d, 2H); 4.30 (d, 1H);
4.902 (s, 1H)

15 IR (KBr) cm⁻¹: 1589 ν c=o

EXEMPLE IV

D-glucuronate de metformine 4

20

Dans une fiole de 250 ml, on additionne de l'acide D-glucuronique (10 g, 51 mmol), de la metformine base (6.6 g, 51 mmol) et de l'éthanol à 90° (100 ml). Le tout est chauffé à reflux pendant 2 heures. Le solvant est éliminé et le résidu sec est trituré dans un mélange d'éther isopropylique / acétonitrile, puis essoré. On obtient 10 g de glucuronate sous forme solide, soit un rendement de 60 %.

25

PF (banc Köfler) : 101-103°C

[¹H] RMN -200 Mhz, D₂O:

δ (ppm) : 1.4 (m, 6H); 1.87 (t, 3H); 2.45 (m, 1H); 2.95 (s, 6H); 3.15 (m, 2H);
3.15 (m, 2H); 3.665 (m, 1H)

30

[¹³C] RMN - 50 Mhz, D₂O:

δ (ppm) : 39.72 (CH₃); 73.57, 74.11, 74.38, 74.81, 76.26, 77.80, 78.03,
94.36, 98.15 (CH); 160.72, 163.3 (C=N); 1778.18, 179.17 (C=O)

IR (KBr) cm⁻¹: 1589 ν c=o

EXEMPLE V**L-pyrrolidone-5-carboxylate de metformine 5**

Dans une fiole de 250 ml, on ajoute de metformine base (13 g, 100 mmol), de l'acide L-pyrrolidone-5-carboxilique (13 g, 100 mmol) et de l'isopropanol (100 ml). Le tout est chauffé à reflux et un précipité se forme au bout de 30 minutes. Ce dernier est essoré et lavé au pentane. On obtient 24.5 g de sel désiré, soit un rendement de 94 %.

10 PF (banc Köfler) : 243-245°C

[¹H] RMN -200 Mhz, D₂O:

δ (ppm) : 1.88 (m, 1H); 2.30 (m, 3H); 2.90 (s, 6H); 4.00 (t, 1H)

[¹³C] RMN - 50 Mhz, D₂O:

δ (ppm) : 26.69, 30.03 (CH₂); 37.76 (CH₃); 58.67 (CH); 158.81, 160.39

15 (C=N); 180.53, 181.99 (C=O)

IR (KBr) cm⁻¹: 1670 ν C=O

EXEMPLE VI**20 Cholate de metformine 6**

Un mélange d'acide cholique (10.2 g, 25 mmol), de metformine base (3.2 g, 25 mmol) et 50 ml d'éthanol absolu est chauffé à reflux jusqu'à solubilisation. Le milieu réactionnel est concentré à sec et le solide formé est repris dans un minimum d'eau.

25 On additionne 50 ml d'acétone et dès que la cristallisation s'amorce, 50 ml d'acétone sont à nouveau ajoutés. On obtient 12 g du cholate (sous forme d'un solide blanc), soit un rendement de 89 %.

PF (banc Köfler) : 199-201°C

30 [¹H] RMN -200 Mhz, DMSO:

δ (ppm) : 0.56 (s, 3H); 0.78 (s, 4H); 0.88 (d, 4H); 1.31(m, 11H); 1.66 (m, 7H); 1.92 (m, 2H); 2.11 (m, 2H); 2.89 (s, 6H); 3.16 (m, 1H); 3.59 (s, 1H); 3.76 (s, 1H); 4.06 (m, 2H); 7.31 (s, 3H)

[¹³C] RMN - 50 Mhz, DMSO:

δ (ppm) : 13.30, 18.15, 21.49 (CH₃); 23.76 (CH₂); 27.07 (CH); 28.30, 29.43, 31.28, 33.64 (CH₂); 35.26 (C); 35.79, 36.21, 36.36 (CH₂); 36.54 (CH); 38.16 (2 CH₃); 40.39 (CH); 40.46 (CH₂); 42.20, 42.42 (CH); 46.57 (C); 47.35, 67.14, 71.31, 71.93 (CH); 159.24, 161.23, 178.92 (C)

5 IR (KBr) cm⁻¹: 1670 ν C=O; 1081 ν C-O

EXEMPLE VII

Alginate de metformine 7

10 Dans une fiole de 250 ml, on ajoute de la metformine base (10 g, 77.4 mmol), de l'acide alginique (10 g, 41.6 mmol) et de l'isopropanol (100 ml). Le tout est chauffé à reflux et un précipité se forme au bout de 1 heure. Celui-ci est essoré et lavé au pentane. On obtient 11 g d'alginate, soit un rendement de 55 %.

15 PF (banc Köfler) : > 260°C

IR (KBr) cm⁻¹: 3445 ν OH; 1747 ν C=O; 1603 ν C=N

EXEMPLE VIII

4-amino-benzoate de metformine 8

20

Dans une fiole de 250 ml, on ajoute de la metformine base (5 g, 36 mmol), de l'acide 4-amino-benzoïque (4,7 g; 36 mmol) et de l'éthanol (50 ml). Le tout est chauffé à reflux pendant 3 heures et le solvant est éliminé sous vide. Le résidu est trituré dans de l'acétonitrile et le solide formé est essoré. On obtient 6,5 g du sel désiré, soit un rendement de 68%.

25

PF (banc Köfler) : 173-175°C

[¹H] RMN -200 Mhz, DMSO:

δ (ppm) : 2.93 (s, 6H); 5.21 (s, 2H); 6.49 (m, 4H); 7.61 (m, 4H)

30 [¹³C] RMN - 50 Mhz, DMSO:

δ (ppm) : 40.19 (2 CH₃); 115.34 (2 CH); 129.86 (Cq); 133.45 (2 CH); 152.45, 161.66, 161.85 (C=O)

IR (KBr) cm⁻¹: 3336 ν NH, 1645 ν C=O, 1600 ν C=C

EXEMPLE IX**Etude pharmacologique des compositions selon l'invention.**

On a rassemblé, dans les tableaux qui suivent, les résultats d'essais comparatifs *in vitro* montrant l'intérêt, dans le traitement du diabète, des différents sels de metformine conformes à l'invention par rapport au produit le plus couramment utilisé, le chlorhydrate de metformine.

Tableau I:

10 Effet antidiabétique du thioctate de metformine 1

	dose	durée	glycémie	p
chlorhydrate de metformine	200 mg	4 jours	- 42 %	< 0.05
<u>1</u>	200 mg	4 jours	- 22 %	< 0.01

Tableau II:

15 Effet antidiabétique de l'hippurate de metformine 2

	dose	durée	glycémie	p
chlorhydrate de metformine	200 mg	4 jours	- 34 %	< 0.01
<u>2</u>	200 mg	4 jours	- 21 %	< 0.01

Remarque : le composé 2 présente une action antiischémique se traduisant notamment par une amélioration de la vie cellulaire.

20

Tableau III:

Effet antidiabétique du 3-benzamido-propanoate de metformine 3

	dose	durée	glycémie	p
chlorhydrate de metformine	200 mg	4 jours	- 28 %	< 0.01
<u>3</u>	200 mg	4 jours	- 26 %	< 0.01

Remarque : le composé 3 présente une action antiischémique se traduisant notamment par une amélioration de la vie cellulaire.

Tableau IV:

5 Effet antidiabétique du glucuronate de metformine 4

	dose	durée	glycémie	p
chlorhydrate de metformine	200 mg	4 jours	- 29 %	< 0.001
<u>4</u>	200 mg	4 jours	- 37 %	< 0.001

Remarque : le composé 4 présente en outre une meilleure biodisponibilité que le chlorhydrate de metformine.

10

Tableau V:

Effet antidiabétique du L-pyrrolidone-5-carboxylate de metformine 5

	dose	durée	glycémie	p
chlorhydrate de metformine	200 mg	4 jours	- 29 %	< 0.001
<u>5</u>	200 mg	4 jours	- 26 %	< 0.001

15

Tableau VI:

Effet antidiabétique du cholate de metformine 6

	dose	durée	glycémie	p
chlorhydrate de metformine	200 mg	4 jours	- 29 %	< 0.01
<u>6</u>	200 mg	4 jours	- 14 %	

20 Remarque : le composé 6 présente une meilleure biodisponibilité que le chlorhydrate de metformine.

Tableau VII:

Effet antidiabétique de l'alginate de metformine 7

	dose	durée	glycémie	p
chlorhydrate de metformine	200 mg	4 jours	- 29 %	< 0.001
<u>7</u>	200 mg	4 jours	- 56 %	< 0.05

Remarque : l'alginate de metformine présente en outre une meilleure biodisponibilité que le chlorhydrate de metformine.

5

Tableau VIII:

Effet antidiabétique du 4-amino-benzoate de metformine 8

	dose	durée	glycémie	p
chlorhydrate de metformine	200 mg	4 jours	- 38 %	< 0.001
<u>8</u>	200 mg	4 jours	- 36 %	< 0.01

REVENDICATIONS

- 5 1. Sels de metformine permettant d'améliorer le passage de la barrière digestive.
2. Un sel de metformine selon la revendication 1, sélectionné parmi les composés suivants
- 10 – le thioctate de metformine;
– le hippurate de metformine;
– le 3-benzamidopropanoate de metformine;
– le glucuronate de metformine;
– le L-pyrrolidone-5-carboxylate de metformine;
– le cholate de metformine;
- 15 – le α -glucose-1-phosphate de metformine;
– le chondroïtine sulfate de N,N-diméthylimidodicarbonimidique diamine
– l'alginate de metformine;
– le 4-amino-benzoate de metformine.
-
- 20 3. Compositions pharmaceutiques renfermant à titre de principe actif au moins un sel de metformine selon l'une des revendications 1 ou 2, en association avec un ou des excipients pharmaceutiquement acceptables.
4. Procédé d'obtention d'un sel de metformine selon l'une quelconque des
- 25 revendications 1 à 3, caractérisé en ce qu'il consiste, essentiellement, à salifier la metformine base avec un acide minéral ou organique, en quantités sensiblement stoechiométriques, dans un solvant inerte, puis à isoler le sel ainsi obtenu.
5. Procédé selon la revendication 4, caractérisé en ce que ledit acide minéral ou
- 30 organique est choisi parmi :
- l'acide thioctique;
 - l'acide hippurique;
 - l'acide 3-benzamido-propanoïque;

- l'acide D-glucuronique;
- l'acide L-pyrrolidone-5-carboxylique;
- l'acide cholique;
- l'acide α -glucose-1-phosphorique;
- l'acide chondroïtine sulfurique
- l'acide alginique;
- l'acide 4-amino-benzoïque.

5

6. Procédé selon la revendication 4, caractérisé en ce que le solvant est choisi
10 parmi l'éthanol, l'isopropanol, l'acétone, le N,N-diméthyl-formamide, le diméthylsulfoxyde ou l'acétonitrile.

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		Revendications concernées ce la demande examinée
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	
E	WO 99 40904 A (MERCK PATENT GMBH ; BONHOMME YVES (FR); BRIET PHILIPPE (FR)) 19 août 1999 (1999-08-19) * abrégé * * page 3, ligne 12 - ligne 32; revendications 1,5 * ---	1-5
X	EP 0 283 369 A (LIPHA) 21 septembre 1988 (1988-09-21) * abrégé * * page 2, ligne 1 - ligne 18; revendications 1,2,5,6 * ---	1-5
X	DIMITRIJEVIC D. ET AL: "Electro-responsive release from chondroitin sulphate and heparin hydrogels." PROCEEDINGS OF THE CONTROLLED RELEASE SOCIETY, (1995) -/22 (346-347). , XP000913422 * le document en entier, plus particulièrement Figure 1 * ---	1-3
X	FR 2 243 684 A (SEMB) 11 avril 1975 (1975-04-11) * le document en entier * ---	1,3,4,6
X	WO 99 29314 A (SQUIBB BRISTOL MYERS CO) 17 juin 1999 (1999-06-17) * abrégé * * page 1, ligne 1 - page 3, ligne 8; revendications; exemples * ---	1,3,4,6
X	DE 23 57 864 A (HURKA WILHELM) 19 décembre 1974 (1974-12-19) * le document en entier * ---	1,3,4,6
-/--		
Date d'achèvement de la recherche		Examineur
6 juin 2000		Hoff, P
CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES		
<p>X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : pertinent à l'encontre d'au moins une revendication ou arrière-plan technologique général O : divulgation non-écrite P : document intercalaire</p> <p>T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant</p>		

RAPPORT DE RECHERCHE
PRELIMINAIREétabli sur la base des dernières revendications
déposées avant le commencement de la recherche

2796551

N° d'enregistrement
nationalFA 575929
FR 9909614

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		Revendications concernées de la demande examinée
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	
X	FR 2 275 199 A (CERPHA) 16 janvier 1976 (1976-01-16) * le document en entier *	1,3,4,6
X	FR 2 264 525 A (EXPL MARQUES BREVETS ET) 17 octobre 1975 (1975-10-17) * le document en entier *	1,3,4,6
X	FR 2 220 256 A (NOUVEL LUCIEN) 4 octobre 1974 (1974-10-04) * le document en entier *	1,3,4,6
X	DE 23 57 875 A (HURKA WILHELM) 19 septembre 1974 (1974-09-19) * le document en entier *	1,3,4,6
X	FR 7 116 M (CERPHA) 15 juillet 1969 (1969-07-15) * le document en entier *	1,3,4,6
X	FR 2 037 002 A (ROQUES BERNARD) 31 décembre 1970 (1970-12-31) * le document en entier *	1,3,4
X	FR 2 264 539 A (EXPL MARQUES BREVETS ET) 17 octobre 1975 (1975-10-17) * le document en entier *	1,3,4
-/--		
		DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int.CL.7)
Date d'achèvement de la recherche		Examineur
6 juin 2000		Hoff, P
<p>CATÉGORIE DES DOCUMENTS CITÉS</p> <p>X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : pertinent à l'encontre d'au moins une revendication ou arrière-plan technologique général O : divulgation non-écrite P : document intercalaire</p> <p>T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant</p>		

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		Revendications concernées de la demande examinée
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	
X	DATABASE CHEMABS 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US ONISCU, CORNELIU ET AL: "Salts of (sulfamoylphenoxy)acetic acids with N,N-dimethylbiguanide" retrieved from STN Database accession no. 102:131707 XP002139521 * abrégé * & RO 82 052 B (INSTITUTUL DE CERCETARI CHIMICO-FARMACEUTICE, ROM.) 7 juillet 1983 (1983-07-07) ---	1,3,4
X	"VIDAL" 1997 , EDITIONS DU VIDAL , PARIS XP002139520 * Glucinan; Glucophage; Stagid * ---	1,3
X	DATABASE WPI Section Ch, Week 199832 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class B03, AN 1998-377391 XP002139524 & WO 98 27982 A (SUMITOMO PHARM CO LTD), 2-juillet-1998-(1998=07=02) * abrégé *	1,3
	--- --/--	
Date d'achèvement de la recherche		Examinateur
6 juin 2000		Hoff, P
CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES		
X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : pertinent à l'encontre d'au moins une revendication ou arrière-plan technologique général O : divulgation non-écrite P : document intercalaire T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant		

RAPPORT DE RECHERCHE
PRELIMINAIREétabli sur la base des dernières revendications
déposées avant le commencement de la recherche

2796551

N° d'enregistrement
nationalFA 575929
FR 9909614

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		Revendications concernées de la demande examinée
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	
X	DATABASE CHEMABS 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US KITANO, SHICHI ET AL: "Hypoglycemic tolbutamide-metformin salt" retrieved from STN Database accession no. 77:130612 XP002139522 * abrégé * & JP 47 032644 B (ONO PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 21 août 1972 (1972-08-21) ---	1,3
X	DATABASE CHEMABS 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US DOI, TADAHIRO ET AL: "Metformin carnitine salt" retrieved from STN Database accession no. 75:40421 XP002139523 * abrégé * & JP 46 003600 B (OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 28 janvier 1971 (1971-01-28) ---	1,3
A	SCHUG, B. S. (1) ET AL: "Study of pharmacokinetic interaction of thioctic acid and metformin." EUROPEAN JOURNAL OF CLINICAL PHARMACOLOGY, (1997) VOL. 52, NO. SUPPL., PP. A140. MEETING INFO.: 2ND CONGRESS OF THE EUROPEAN ASSOCIATION FOR CLINICAL PHARMACOLOGY AND THERAPEUTICS BERLIN, GERMANY SEPTEMBER 17-20, 1997 , XP000913573 * le document en entier * -----	1-6
Date d'achèvement de la recherche		Examineur
6 juin 2000		Hoff, P
CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : pertinent à l'encontre d'au moins une revendication ou arrière-plan technologique général O : divulgation non-écrite P : document intercalaire T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant		

1
EPO FORM 1503 03.92 (P04C13)

THIS PAGE BLANK (USPTO)
